

Aus dem Institut für Pathologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Sven Perner

**Die Zyklin-abhängigen Kinasen 19 und 8 (CDK19/8) und weitere
prognostische Biomarker im Prostatakarzinom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
Aus der Sektion Medizin

Finn Matthias Becker
aus Stuttgart

Lübeck 2022

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sven Perner

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: PD Dr. med. Hartwig Büttner

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.02.2023

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1.	Deutsche Zusammenfassung	Seite
1.1.	Einleitung	5-9
1.2.	Darstellung der Publikation 1	10-13
1.3.	Darstellung der Publikation 2	14-17
1.4.	Darstellung der Publikation 3	18-20
1.5.	Gesamtkonklusion	21-23
1.6.	Referenzen	24-25
1.7.	Anhang: Original Publikationen	26-55
1.8.	Danksagung	56
1.9.	Lebenslauf	57
2.	Publikationen und Kongressbeiträge	
2.1.	Publikationen	58-59
2.2.	Kongressbeiträge	60

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist das weltweit am zweithäufigsten diagnostizierte Karzinom und die sechsthäufigste Karzinom-assoziierte Todesursache unter Männern [1]. Trotz der guten Überlebensraten der niedrig dolenten Tumore stellen insbesondere die Hochrisikokarzinome in der klinischen und diagnostischen Evaluation eine große Herausforderung dar [2].

Um diese Tumore frühzeitig diagnostizieren zu können, wurden Vorsorgeprogramme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms etabliert. Diese beinhalten neben der digital rektalen Untersuchung eine laborchemische Evaluation des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) [3]. Bei auffälligen PSA Werten oder suspekten Tastbefunden schließt sich in der Regel eine Stanzbiopsie an [4]. Diese wird histopathologisch aufgearbeitet und mittels Weltgesundheitsorganisation (WHO) Gruppe risikoadaptiert beurteilt [5]. Der akkuraten Risikostratifizierung kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Patienten werden nach entsprechender WHO Gruppe (bis 2016 - Gleason Score) und PSA-Wert einer Risikogruppe nach D'Amico- oder CAPRA (cancer of the prostate risk assessment) - Score zugeordnet [2,6], die maßgeblich über das weitere therapeutische Vorgehen entscheidet. Dabei wird Patienten der sog. low-risk Gruppe (PSA <10 ng/mL und WHO Gruppe 1) bei entsprechender Lebenserwartung von unter 15 Jahren eine aktive Überwachung (active surveillance), bei über 15 Jahren eine aktive Überwachung, kurative Radiotherapie oder bei ausdrücklichem Patientenwunsch eine radikale Prostatektomie (RPE) empfohlen. Patienten der intermediate-risk bzw. high-risk Gruppe hingegen werden bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren initial mit einer RPE therapiert [3]. Die Prostatektomiepräparate sowie die exstirpierten Lymphknoten werden ebenfalls histopathologisch aufgearbeitet. Anhand des pathologischen Tumorstadiums sowie des Nodalstatus wird, unter Einbeziehung der WHO Gruppe, eine endgültige Risikostratifizierung sowie eine Aussage über die Prognose und das Progressions- und

Metastasierungsrisiko des Prostatakarzinoms erstellt [3]. Die Untergraduierung von Stanzbiopsien, im Vergleich zur endgültigen Graduierung am RPE-Präparat ist ferner auch nach Modifizierung des Graduierungssystems [7] ein weiterhin bestehendes Problem [8]. Insbesondere die Unterscheidung der WHO Gruppe 1 bis 3 und damit die Unterscheidung zwischen einem low- und intermedium-risk Tumor ist trotz intensiver Anstrengungen eine fortbestehende Herausforderung in der individuellen Therapieentscheidung [9]. Bei einer Untergraduierung in die low-risk Gruppe ist eine kurative Therapie bei Tumorprogress zu einem späteren Zeitpunkt möglicherweise nicht mehr zu erreichen, wodurch das Outcome des Patienten deutlich verschlechtert werden kann.

Bisher gibt es keine klinisch eingesetzten Biomarker, welche aggressive von weniger aggressiven Tumoren unterscheiden, der molekularpathologischen Untersuchung von Stanzbiopsien sowie der Prostatektomiepräparate könnte hierbei zukünftig aber eine entscheidende Bedeutung zukommen.

Aggressive Phänotypen des Prostatakarzinoms, die sich durch molekulare Alterationen der exogenen Wachstumskontrolle entziehen und somit kastrationsresistent werden, stellen die größte Herausforderung in der Therapie von Prostatakarzinompatienten dar, insbesondere im Falle einer initialen Zuordnung zur low-risk Gruppe [10]. Diese frühzeitig zu erkennen und Therapiestrategien anzupassen, ist das vorrangige Ziel einer molekularpathologischen Untersuchung. Darüber hinaus bietet die Erforschung der molekularen Grundlagen des Prostatakarzinoms entscheidende Möglichkeiten, zukünftig Medikamente zu entwickeln, die speziell auf Prostatakarzinom-spezifische Veränderungen abgestimmt sind. Ziel der im Folgenden vorgestellten Arbeiten war es, drei Biomarker hinsichtlich der prognostischen Relevanz zu untersuchen.

Generelle Methodik:

Zur Analyse der untersuchten molekularen Veränderungen wurde eine große klinisch-pathologisch gut charakterisierte Kohorte verwendet. Darin enthalten sind klinische Angaben über die durchgeführten Therapieregime, die WHO Gruppe (Gleason-Score), das Tumor-Stadium

(T-Stadium), den Nodalstatus (N-Status), den Metastasen-Status (M-Status), den postoperativen Resektions-Status (R-Status), den prä- und post-operativen PSA-Wert sowie die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität. Darüber hinaus Zeitintervalle bis zum Auftreten eines biochemischen Versagens (biochemical recurrence free survival) und dem Auftreten von Fern- oder Lymphknoten-Metastasen.

Das Gewebe der verwendeten Kohorte wurde in den Jahren 2005 bis 2018 am Krankenhaus Göppingen, am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und an der Universitätsklinik Köln gewonnen. Die Kohorte beinhaltet Gewebe radikaler Prostatektomien, benignes Gewebe, Stanzbiopsien, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen sowie durch eine transurethrale Resektion gewonnenes Gewebe von rekurrenten Tumoren und inzidentellen Karzinomen. Hierbei lagen für das Gewebe des Krankenhauses Göppingen umfangreiche klinische Daten vor. Das Patientengewebe vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck umfasst ausschließlich Metastasen, für dieses Gewebe lagen keine klinischen Daten vor.

Eine zusätzlich untersuchte Kontrollkohorte besteht aus Gewebe radikaler Prostatektomien, das in den Jahren 1989 bis 2005 am Universitätsklinikum Örebro, Schweden gewonnen wurde.

Nach Färbung von Gewebeschnitten mit Hämatoxin/Eosin wurden durch erfahrene Pathologinnen (Dr. med. Silke Hohensteiner und Dr. med. Anne Offermann) Tumorregionen markiert, um entsprechende Bereiche in den Paraffinblöcken für den Tissue-Microarray-Aufbau erkennen zu können.

Unter Verwendung eines semi-automatischen Tissuearrayers (AlphaMetrix Biotech) wurden Tissue micro arrays (TMA) der Gewebeproben erstellt. Aus den beschriebenen markierten Arealen wurden für jeden Tumorfokus drei 0,6mm messende Tumorproben als technisches Triplikat in einen Paraffinblock eingebracht. Die TMA-Fertigung wurde durch die medizinisch-technischen Laboratoriumsassistent*innen Eva Dreyer und Wenzel Vogel durchgeführt.

Um die bekannte intratumorale Heterogenität des Prostatakarzinoms abzubilden, wurden bis zu sieben Tumorfoci eines Patienten berücksichtigt. Bei multiplen Foci wurde vor der statistischen Analyse der Expressionsmittelwert aller Proben eines Patienten ermittelt. Karzinomgewebe, das zu klein für die TMA-Erstellung war, wurde gesondert am ganzen Gewebeschnitt gefärbt. In den Überlebensanalysen wurden Primärtumore von radikalen Prostatektomien berücksichtigt, für die ein post-operatives Follow-up vorlag. Ein Anstieg des PSA-Wertes über den postoperativen Nadir wurde als biochemisches Rezidiv definiert und stellte den Endpunkt der Überlebensanalyse dar.

Das in Paraffin eingebettete TMA-Gewebe wurde als 0,6 µm messende Schnitte auf einen Objektträger aufgebracht und anschließend unter Einsatz des Ventana Discovery Systems (Ventana Medical System) mit entsprechenden Antikörpern (im Folgenden spezifiziert) immunhistochemisch gefärbt. Anschließend wurde die Färbung mittels ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical System) detektiert.

Für die computerunterstützte, bildanalytische Quantifizierung der nukleären Proteinexpression im Prostatagewebe verwendeten wir die kommerzielle Software Definiens Tissue Studio (Definiens Developer XD 2.0), welche Werte zwischen 0-99 für verschiedene Expressionswerte ermittelte. Für die nukleäre Expression der untersuchten Biomarker wurde mithilfe der Färbeintensität ein fortlaufender Wert ermittelt.

Zur Expressionsanalyse des Proliferationsmarkers Ki67 diente der Prozentsatz immuno-positiver und somit proliferierender Zellen. Für die Analyse der ERG-Expression wurde ein cut-off Wert (18,0) festgelegt, um Proben mit positiver und negativer Expression gegeneinander abzugrenzen. Die ERG-Expression wurde als Surrogatparameter einer TMPRESS2-ERG Translokalisierung verwendet.

Für die Färbung und Evaluierung der Stanzbiopsien wurden jeweils Proben mit der höchsten WHO Gruppe, bei mehreren Stanzen mit gleicher WHO Gruppe, solche mit der größten Tumormasse und der höchsten

WHO Gruppe für die Analyse ausgewählt Analog zur klinischen Routine erfolgte die Auswahl durch die Pathologinnen Dr. med. Anne Offermann, Dr. med. Christiane Kümpers, Dr. med. Julika Ribbat-Idel und Dr. med. Silke Hohensteiner.

Alle statistischen Berechnungen wurden mithilfe von SPSS 2.0. (IBM) durchgeführt. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

1.2. Darstellung der Publikation 1

Publikation:

Increased mediator complex subunit CDK19 expression associates with aggressive prostate cancer

Finn Becker, Vincent Joerg, Marie C. Hupe, Doris Roth, Rosemarie Krupar, Verena Lubczyk, Rainer Kuefer, Verena Sailer, Stefan Duensing, Jutta Kirfel, Axel S. Merseburger, Johannes Brägelmann, Sven Perner and Anne Offermann

Hintergrund:

Der Mediator-Komplex ist ein evolutionär hoch konservierter, aus 33 Untereinheiten bestehender Multiproteinkomplex. Verschiedene Ko-Aktivatoren unterschiedlicher Signalwege werden in Abhängigkeit von Anforderungen und Einflüssen auf die Zelle von spezifischen Untereinheiten des Mediators gebunden. Hierdurch beeinflusst der Mediator-Komplex durch Konformationsänderung die intranukleäre Interaktion mit der RNA-Polymerase II und hat dadurch maßgeblichen Einfluss auf die Transkription und damit auf nahezu alle zellulären Prozesse. Somit nimmt der Mediator-Komplex eine wichtige Verbindungsfunktion zwischen Signalwegen und der adaptierten Genexpression ein. Eine alterierte Funktion oder Expression des Mediator-Komplexes führt somit zu einer dysregulierten Transkription.

Die Zyklin abhängige Kinase 19 (cyclin dependent kinase, CDK19) und das Paralog CDK8 beeinflussen maßgeblich die Assoziation des Mediators und der RNA-Polymerase. Darüber hinaus sind CDK8 und CDK19 als Ko-Aktivatoren/Repressoren an der Regulation einer Vielzahl weiterer Signalwege beteiligt. CDK8 ist als Onkogen bereits in einigen Tumorentitäten beschrieben worden. Die karzinogene Rolle von CDK19 ist bisher weniger intensiv betrachtet worden. Es existieren aber Studien bezüglich einer onkogenen Rolle in einigen Tumorentitäten. Im Prostatakarzinom konnte insbesondere für CDK19 eine Relevanz für die Entstehung aggressiver Prostatakarzinome dargestellt werden. Ziel der

vorliegenden Studie war es mittels Immunhistochemie den Einfluss einer erhöhten CDK19 Expression, im Hinblick auf eine steigende Expression im Verlauf der Tumorprogression und auf einen möglichen prognostischen Wert anhand einer Prostatagewebekohorte darzustellen. Ferner wurden Verbindungen zu bekannten molekularen Alterationen an Gewebeproben betrachtet. Der Fokus lag dabei auf der TEMPRESS2-ERG Genfusion, welche die häufigste genetische Veränderung im Prostatakarzinom darstellt. Durch die Translokation des Transkriptionsfaktors ERG werden intrazelluläre Signalprozesse beeinflusst, die einen aggressiven Phänotypen des Prostatakarzinoms bedingen.

Material und Methoden:

Für die Untersuchung der CDK8 und CDK19 Expression im Prostatakarzinom wurde Gewebe von 1208 Proben immunhistochemisch gefärbt und analysiert. Darunter Stanzbiopsien von 174 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und Gewebe von 28 Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom. Darüber hinaus 799 Proben radikaler Prostatektomiepräparate, 120 durch transurethrale Resektion gewonnen Proben von 44 Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. rekurrenten Tumoren, 140 Lymphknotenmetastasen, 67 Fernmetastasen und 82 benigne Prostatagewebesproben. Dabei wurden folgende Antikörper verwendet: anti-CDK8 polyclonal rabbit (A302-501A, Bethyl), anti-CDK19 polyclonal rabbit (HPA007053, Sigma), anti-Androgen Rezeptor monoclonal rabbit (SP107, Ventana Antibodies), ERG monoclonal rabbit (EPR3864, Ventana Antibodies) und Ki-67 monoclonal rabbit (30-9, Ventana Antibodies).

Ergebnisse:

Im Vergleich zum benignen Gewebe zeigte sich ein Anstieg der Expressionsrate von CDK19 im primären Prostatakarzinom (t-test, $p=0,003$). Im Verlauf der Tumorprogression konnte im Vergleich mit primärem Prostatakarzinomgewebe in Lymphknotenmetastasen (t-test $p<0,001$) Fernmetastasen (t-test, $p<0,001$) und lokalen Rezidiven des Prostatakarzinoms (t-test $p<0,001$) eine erhöhte Expression nachgewiesen werden. Für das Paralog CDK8 zeigten sich vergleichbare

Ergebnisse allerdings kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Primärtumore und benignem Gewebe.

Im Vergleich hormonsensitiver und kastrationsresistenter Prostatakarzinome ergaben sich für hormonsensitive Tumore signifikant geringere Expressionswerte als für kastrationsresistente Tumore (t-test $p < 0,001$). Vergleichbar signifikante Ergebnisse konnten auch für die entsprechende CDK8 Expression aufgezeigt werden.

Auch hinsichtlich eines biochemischen Rezidivs ergab sich bei moderater und hoher CDK19 Expression ein 1,76- bzw. ein 2,81- faches Risiko (Univariate Cox Analyse $p = 0,007$) ein biochemisches Versagen zu erleiden. Die 5-Jahres Rezidivraten betragen 72,7%, 56,9 % und 30,4% bei fehlender, moderater bzw. hoher CDK19 Expression.

Hinsichtlich einer prognostischen Relevanz von CDK8 zeigte eine fehlende oder erhöhte CDK8 Expression keine statistische Signifikanz.

Die Aussagekraft eines signifikant erhöhten Rezidivrisikos zeigte sich bei hoher CDK19 Expression in der multivariaten Cox Analyse unabhängig von bekannten klinischen und pathologischen Markern wie der WHO Gruppe oder dem initialen PSA-Wert. Für eine moderate Überexpression ergab sich statistisch keine signifikante Korrelation.

In Stanzbiopsien von Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom zeigte sich in 2,3%, 39,3% und 57,1% der Fälle keine, eine mittlere bzw. eine hohe CDK19 Expressionsraten. Gewebe von lokalisierten Karzinomen zeigte in 40,2% keine CDK19 Expression und nur in 31,6% und 28,2% eine mittlere bzw. hohe CDK19 Expression in Stanzbiopsien. Ferner geht eine hohe CDK19-Expression in RPE-Gewebe mit höheren WHO Gruppen (chi-square $p = 0,012$) und höheren T-Stadien, insbesondere den extraprostatatischen Stadien T3a und T3b einher (chi-square $p = 0,009$). CDK19 korreliert darüber hinaus mit dem Proliferationsmarker Ki67, insbesondere in Bezug auf die niedrigen WHO Gruppen 1-3. Die Untersuchungen für CDK8 ergaben vergleichbar signifikante Werte.

Darüber hinaus zeigten sich in Gewebe mit erhöhter ERG-Expression erhöhte Expressionswerte für CDK19 (t-test $p < 0,001$). Gleiches konnte auch für das Paralog CDK8 gezeigt werden (t-test $p = 0,001$). Ebenfalls ergab sich in Primärkarzinomen ($n = 354$) eine signifikante Korrelation zwischen der CDK19 bzw. CDK8-Expression und der AR-Expression (t-test, $p < 0,001$, bzw. $p = 0,018$).

Fazit:

Zusammenfassend zeigte sich die Expression von CDK19 und CDK8 in Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und lokalen Rezidiven im Vergleich zu primären Karzinomen signifikant erhöht. Gleiches konnte für kastrationsresistente Tumore im Vergleich zu hormonsensiblen Tumoren gezeigt werden. Dies unterstreicht eine Implementierung der untersuchten Mediatoreinheiten CDK8 und CDK19 in der Tumورprogression. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte CDK19-Expression in Biopsien von Patienten mit schon initial metastasierten Tumoren im Vergleich zu lokalisierten Tumoren. Darüber hinaus bot auch Gewebe von Rezidivtumoren, das durch eine palliative transurethrale Resektion gewonnen wurden, erhöhte CDK19-Expressionsraten. Dadurch bestätigt sich nicht nur eine steigende CDK19 Expression im Verlauf der Tumورprogression, sondern auch eine erhöhte Expression vor Diagnosestellung in Stanzbiopsien aggressiver Tumore und lässt so ein erhöhtes Metastasierungspotential in CDK19 positiven Tumoren vermuten.

Wir postulieren daher, dass durch hohe CDK19-Expressionsraten ein besonders aggressiver Phänotyp des Prostatakarzinoms bedingt wird. Diese These wird auch durch unsere Überlebensanalyse bestärkt, die ein höheres Risiko für ein biochemisches Versagen bei steigender CDK19-Expression aufzeigt. Durch die gezeigten Ergebnisse und insbesondere auch der Unabhängigkeit von bekannten klinischen und pathologischen Prognoseparametern eignet sich CDK19 als möglicher unabhängiger Prognoseparameter.

1.3. Darstellung der Publikation 2

Publikation:

TRIM24 as an independent prognostic biomarker for prostate cancer

Anne Offermann, Doris Roth, Marie C. Hupe, Silke Hohensteiner, Finn Becker, Vincent Joerg, Jessica Carlsson, Christiane Kuempers, Julika Ribbat-Idel, Lars Tharun, Verena Sailer, Jutta Kirfel, Maria Svensson, Ove Andren, Verena Lubcyk, Rainer Kuefer, Axel S. Merseburger, Johannes Brägelmann and Sven Perner

Hintergrund:

Das tripartiv motiv 24 (TRIM24), Mitglied der Tripartiv Motiv Familie (TRIM) ist als Onkogen für das Prostatakarzinom beschrieben. Bisher sind über 80 humane TRIM-Moleküle bekannt. Diese beeinflussen maßgeblich verschiedenste zelluläre Vorgänge, hauptsächlich durch Ubiquitin abhängige post-translationale Proteinmodifikationen. Im Prostatakarzinom nimmt TRIM24 eine wesentliche Rolle als Ko-Aktivator des Androgenrezeptors (AR) ein und beeinflusst so die AR abhängige Genexpression. Darüber hinaus kommt TRIM24 eine besondere Bedeutung zu, da die intrazelluläre Expression auch unabhängig vom AR beeinflusst wird. Dies ist von besonderer Relevanz, da sich insbesondere fortgeschrittene Karzinome der durch Testosteron gesteuerten Wachstumskontrolle entziehen und daher nicht über die klassischen antiandrogenen Therapiestrategien beeinflussbar sind. Diese Karzinome, die als kastrationsresistente Prostatakarzinome (castration resistant prostate cancer, CRPC) bezeichnet werden, sind maßgeblich für letale Verläufe der Erkrankung verantwortlich. Funktionelle Studien konnten nachweisen, dass eine hohe TRIM24 Expression die AR Signalaktivität auch unter antiandrogener Therapie erhöht. Dabei wurden erhöhte TRIM24 Werte in fortgeschrittenen CRPCs detektiert. Ziel dieser Studie war es, diese Ergebnisse an der beschriebenen Kohorte zu bestätigen und Aussagen über das prognostische Potential einer erhöhten TRIM24 Expression zu treffen. Ferner war es die erste Studie, die das

prognostische Potential an präoperativen Stanzbiopsien beurteilte und so entscheidend die präoperativen Risikostratifizierung evaluierte.

Material und Methoden:

Die Expression von TRIM24 wurde anhand zweier Kohorten analysiert. Bestehend aus 518 Proben radikaler Prostatektomien, 26 lokal fortgeschrittene bzw. rezurrenente Tumorproben, 30 Lymphknotenmetastasen sowie 46 benigne Gewebeproben.

Die Kontrollkohorte bestand aus 288 Proben radikaler Prostatektomien und 83 benignen Gewebeproben. Darüber hinaus standen Stanzbiopsien von 246 Patienten zur Verfügung. Um darüber hinaus Gewebeproben von Patienten mit niedrigem zu erwartendem Risiko für eine Progression aufzuarbeiten, wurden Patienten selektiert, die während der initialen Stanzbiopsie PSA-Werte <10ng/mL aufwiesen und histopathologisch die WHO Gruppe 1 zeigten.

Verwendung fand der Antikörper anti-TRIM24 polyclonal rabbit (14208-1-AP, Proteintech).

Ergebnisse:

Im Verlauf der Tumorprogression ergab sich für die TRIM24 Expression eine zunehmende mittlere nukleäre Expression (t-test $p < 0,001$). 40% der benignen Proben waren dabei TRIM24 negativ, für 50% der Proben wurde eine niedrige TRIM24-Expression evaluiert.

Die TRIM24 Expressionsrate zeigte sich in Lymphknotenmetastasen, metastasierten- bzw. rezurrenente Tumoren am Höchsten (Kruskal Wallis $p < 0,001$). Hinsichtlich einer prognostischen Wertigkeit wurde Gewebe von 256 Patienten im Hinblick auf eine signifikante Aussagekraft in Bezug auf das rezidivfreie Überleben analysiert. Die mittlere TRIM24 Expression war in Gewebe von Patienten, die ein biochemisches Versagen erlitten, signifikant höher als in Gewebe von Patienten ohne Rezidiv (t-test $p = 0,001$). Das 5 Jahres rezidivfreie Überleben nahm mit steigender TRIM24 Expression kontinuierlich ab (93.1% für fehlende, 75.4% für niedrige, 54.9% für moderate und 43.1% für eine hohe TRIM24 Expression). Die Multivariatenanalyse zeigte ein 4,87-, 8,05- und 9,83-

fach erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten mit niedriger, moderater bzw. hoher TRIM24 Expression. Dabei ist TRIM24 unabhängig von anderen bekannten prognostischen Markern (Multivariatenanalyse $p=0,004$).

In der Subgruppenanalyse der WHO Gruppen 1-3 ging eine erhöhte TRIM24 Expression mit einem signifikant verringerten rezidivfreiem Überleben einher (log-rank test $p= 0,001$). Die 5-Jahres rezidivfreien Raten verringerte sich in der Subgruppe mit zunehmender TRIM24-Expression und betrug 96,3% für TRIM24 negative Tumore und 78,1%, 62,3% bzw. 50,9% für Tumore mit niedriger, moderater bzw. hoher TRIM24-Expression.

Um die prognostische Relevanz von TRIM24 auch an Stanzbiopsien zu evaluieren, analysierten wir Färbungen von 244 Gewebeproben. Hierbei ergaben sich 5-Jahres Rezidivraten von 76,8%, 74,9%, 66,7% und 54,9% für Gewebe mit fehlender, niedriger, moderater bzw. hoher TRIM24-Expression (log-rank $p=0,015$). Zur weiteren Vereinfachung bildeten wir Untergruppen (TRIM24 positiv und TRIM24 negativ). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied des 5-Jahres rezidivfreien Überlebens (79.6% für TRIM24 negative Tumore und 53.1% für TRIM24 positive Tumore; $p=0,004$). Eine hohe TRIM24-Expression korrelierte darüber hinaus mit den hohen WHO Gruppen 4 bzw. 5 in 37,7% der Gewebeproben. In der Subgruppe der Patienten mit Stanzbiopsien der WHO Gruppe 1 und einem PSA-Wert $<10\text{ng/ml}$ ohne gleichzeitige TRIM24 Expression wiesen nach 10 Jahren in 96% der Fälle keine biochemische Progression auf, wohingegen Patienten mit positiver TRIM24 Expression in 31,2% der Fälle ein biochemisches Rezidiv erlitten und somit ein 10,68-faches Risiko für ein biochemisches Versagen bestand.

Fazit:

Die Expressionsraten von TRIM24 steigen während Tumorprogression signifikant, damit konnten wir bekannte Ergebnisse an zwei unabhängigen Gewebekohorten bestätigen. Auch bezüglich des rezidivfreien Intervalls zeigten erhöhte TRIM24-Expressionswerte eine signifikante Korrelation, mit einem kürzeren Intervall und ist dabei unabhängig von bekannten klinisch-pathologischen Parametern.

Von besonderer Bedeutung war die Subgruppenanalyse solcher Tumore, die den WHO Gruppen 1-3 zugeordnet wurden. Diese Tumore werden bezüglich einer Risikostratifizierung der low-risk oder der intermediate-risk Gruppe zugeordnet. Durch unsere Untersuchung zeigt sich TRIM24 als geeigneter Marker in dieser entscheidenden Subgruppe, um solche Patienten zu selektieren, die von einer operativen Therapie profitieren könnten. Daran anknüpfend untersuchten wir auch das Gewebe von Patienten, welche in Stanzbiopsien die WHO Gruppe 1 und in Screeninguntersuchungen einen PSA-Wert <10ng/mL aufwiesen, also per definitionem der low-risk Gruppe zuzuordnen sind (PSA-Werte zwischen 4-10ng/mL werden als suspekt, aber keinesfalls tumorbeweisend interpretiert). Auch in dieser Untergruppe zeigt eine positive TRIM24-Expression eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten eines biochemischen Rezidivs. Damit eignet sich TRIM24 als potentieller Biomarker und könnte bei der primären Therapieentscheidung unterstützend eingesetzt werden. Diese gezeigten Ergebnisse sind insofern limitiert, als dass sie an RPE-Gewebe evaluiert wurden und auf ein präoperatives Modell Bezug nehmen.

1.4. Darstellung der Publikation 3

Publikation:

Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis

Marie C. Hupe, Christian Philippi, Doris Roth, Christiane Kumpers, Julika Ribbat-Idel, Finn Becker, Vincent Joerg, Stefan Duensing, Verena Helena Lubczyk, Jutta Kirfel, Verena Sailer, Rainer Kuefer, Axel Stuart Merseburger, Sven Perner and Anne Offermann

Hintergrund:

PSMA entspricht als transmembranöses Glykoprotein dem membranständigen Korrelat des freien PSA. Im Verlauf der Tumorprogression konnten mehrere Studien bereits einen signifikanten Anstieg der PSMA Expression nachweisen. Im klinischen Management des Prostatakarzinoms findet PSMA eine vielfältige Anwendung, so werden radioaktive Tracer für die radiologische Diagnostik von Prostatakarzinom-Metastasen und lokalen Rezidiven bei rekurrenten Tumoren verwendet, dabei dient PSMA als Zielmolekül. Darüber hinaus wird radioaktives PSMA intraoperativ zum Aufsuchen möglicher Metastasen bei Salvage-Operationen (sekundär Operation nach primärer Radiotherapie) verwendet, wodurch deren Detektionsrate verbessert wird. In Bezug auf die prognostische Wertigkeit von PSMA an radikalen Prostatektomiepräparaten liegen bereits mehrere Studien vor, die bei erhöhter Expression von PSMA ein signifikant kürzeres rezidivfreies Intervall aufzeigen konnten. Ziel dieser Studie war es nun, die Signifikanz in Bezug auf die prognostische Wertigkeit von PSMA auch für Stanzbiopsien darzustellen.

Material und Methoden:

In dieser Studie wurden 296 präoperative Stanzbiopsien, 621 Primärtumore, 34 Lymphknotenmetastasen, 52 benigne Gewebeproben sowie 43 lokal fortgeschrittene oder rezurrenente Tumore, die mittels transurethraler Resektion gewonnen wurden, untersucht. Von 124 Patienten standen korrespondierende präoperative Biopsien und entsprechende radikale Prostatektomiepräparate zur Verfügung. Verwendung fand der Antikörper: anti-PSMA rabbit monoclonal antibody (SP29, SPING Bioscience)

Ergebnisse:

An den untersuchten Stanzbiopsien konnte dargelegt werden, dass Patienten mit fehlender, niedriger, mittlerer und hoher PSMA Expression in 16,7%, 25,7%, 39,2% beziehungsweise 60,7% ein biochemisches Versagen erlitten. Dabei lag die fünf Jahresrezidivrate bei 88,2%, 74,2%, 67,7% sowie 26,8% in den entsprechenden Expressionsgruppen (fehlende, niedrige, mittlere und hohe Expression). Nach Adjustierung der PSMA Expression an den PSA Wert konnte in der multivariaten Analyse eine unabhängige Korrelation zu den bekannten prognostischen Markern gezeigt werden ($p=0,008$). Somit zeigte sich ein circa 4-fach erhöhtes Risiko von Patienten mit PSMA positiven Stanzbiopsien im Verlauf ein biochemisches Versagen zu entwickeln.

Vergleichbare statistische Ergebnisse konnten auch für die untersuchten RPE-Präparate dargestellt werden ($p<0,001$). Die fünf Jahresrezidivraten betragen 87,3%, 81,6%, 77% und 43,8% für Patienten mit fehlender, mittlerer oder hoher PSMA Expression in den untersuchten radikalen Prostatektomien.

Die Expression von PSMA stieg auch im Verlauf der Tumorprogression an ($p< 0,001$). Dabei korrelierte die PSMA Expression mit hohen WHO Gruppen, der PSA Expression von präoperativen Stanzbiopsien, dem T-Stadium sowie dem Nodal Status. Die PSMA Expression in Stanzbiopsien korrelierte dabei ferner mit der Expression von PSMA in

korrespondierenden RPEs sowohl in Bezug auf die mittlere als auch maximale Expression ($p= 0,006$ bzw. $p=0,022$).

Fazit:

Eine erhöhte PSMA Expression in präoperativen Biopsien ging mit einem erhöhten Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach kurativ intendierter Prostatektomie einher, durch die in der Multivariatenanalyse gezeigte Unabhängigkeit von weiteren etablierten Biomarkern qualifiziert sich PSMA als zusätzlicher Biomarker zur Beurteilung und Risikostratifizierung von präoperativer Biopsien. Dies ist insbesondere von besonderer Bedeutung da PSMA in vielen pathologischen Instituten bereits als etablierter Biomarker in der Beurteilung von radiaklen Prostatektomiepräparaten Verwendung findet. Somit liegen standardisierte Färbeprotokolle bereits vor, die für auch zur Analyse von Stanzbiopsien übertragen werden könnten.

PSMA wurde bereits in mehreren Studien hinsichtlich einer prognostischen Relevanz in RPE-Präparaten untersucht, mit der vorliegenden Studie konnten entsprechende Ergebnisse bestätigt werden. Auch eine steigende PSMA Expression im Verlauf der Tumorprogression konnte durch die dargelegten Ergebnisse analog zu Voruntersuchungen verifiziert werden.

Zusammenfassend bietet die Zusatzanalyse von PSMA auf präoperativen Stanzbiopsien, insbesondere durch die breite Verfügbarkeit in pathologischen Instituten, eine gute Möglichkeit hinsichtlich einer Stratifizierung von Patienten in die entsprechenden Risikogruppen und könnte so zur Therapieentscheidung beitragen.

1.5. Gesamtkonklusion

Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch einen sehr variablen Verlauf aus. Viele dieser Karzinome verlaufen indolent, eine Subgruppe von Patienten hingegen entwickelt fortgeschrittene und metastasierte Karzinome, die sich durch eine hohe Rate an molekularen Alterationen auszeichnen [11]. Bisher konnten trotz intensiver Anstrengungen allerdings keine Biomarker etabliert werden, die den Krankheitsverlauf unabhängig von bekannten und in der klinischen Routinediagnostik eingesetzten klinisch-pathologischen Parametern prognostizieren können [9,12].

Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, molekulare Merkmale an Patientengewebe zu untersuchen, um zukünftig weitere Möglichkeiten zu entwickeln, Patienten mit entsprechenden prognostisch relevanten Veränderungen aufzuspüren und diese frühzeitig einer gezielten, am individuellen Risiko adaptierten Therapie zuzuführen.

In den Publikationen zu TRIM24 (Kap. 1.3.) und PSMA (Kap. 1.4.) konnte eine steigende Expression während der Tumorprogression, wie in einigen Studien bereits beschrieben [13,14], bestätigt werden. Bezüglich eines kürzeren rezidivfreien Intervalls zeigten sowohl erhöhte TRIM24- als auch PSMA-Expressionswerte eine signifikante Korrelation. Die Studie zu PSMA war hierbei die Erste, die diese Korrelation an präoperativ entnommenen Stanzbiopsien darlegte. So ergibt sich für Patienten mit PSMA-positiven Stanzbiopsien ein siebenfach erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv, eine Zusatzanalyse des bioptischem Materials zum Zeitpunkt der Diagnosestellung könnte so eine entscheidende Zusatzinformation hinsichtlich des Therapiekonzepts liefern.

Von besonderer Bedeutung in Bezug auf die TRIM24-Expressionsanalyse war die Subgruppenanalyse solcher Tumore, die den WHO-Gruppen 1-3 zugeordnet wurden. Diese Tumore werden bezüglich einer Risikostratifizierung der low-risk oder der intermediate-risk Gruppe

zugeordnet. Patienten mit Tumoren der intermediate-risk Gruppe wird gemäß der Leitlinien bei ausreichender Lebenserwartung und Operabilität eine primäre radikale Prostatektomie als Therapie der ersten Wahl angeboten, Patienten der low-risk Gruppe wird dahingehend in aller Regel das Konzept der active surveillance als bevorzugtes Therapie bzw. Überwachungskonzept vorgeschlagen [3]. Dies stellt einen erheblichen Unterschied bezüglich der Intensität der Therapie dar und zeigt auf, dass eine zusätzliche Risikostratifizierung der Patienten dringend benötigt wird und TRIM24 Expressionsanalysen hierzu einen entscheidenden Beitrag leisten könnte.

In der Veröffentlichung „*Increased mediator complex subunit CDK19 expression associates with aggressive prostate cancer*“ wurden Ergebnisse einer vorangegangenen *in silico* TCGA- (the cancer genome atlas) Datenanalyse bestätigt, die eine erhöhte CDK19 Expression mit einem aggressiven Verlauf des Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht haben [15]. Entsprechende Ergebnisse wurden an einer großen klinisch-pathologisch gut charakterisierten Kohorte bestätigt. Dabei konnte dargelegt werden, dass sich insbesondere CDK19 durch die gezeigte Unabhängigkeit von etablierten Prognosefaktoren als möglicher prognostischer Biomarker eignet.

Daran anknüpfend wurden auch *in vitro* Versuche durchgeführt [16]. Diese zeigten, dass durch kleinmolekulare Inhibitoren oder Herabregulation von CDK19, eine signifikant verringerte Migrationstendenz der Zellen nachgewiesen werden konnte. Dies lässt auf ein verringertes metastasierendes Potential schließen [15,16] und könnte als möglicher neuartiger Therapieansatz für aggressive Prostatakarzinome dienen.

Diese weitergehende Aufarbeitung zeigt, dass Biomarkerstudien Anlass geben können, entsprechende Moleküle auch funktionell zu untersuchen. Dadurch erhöht sich das Verständnis von molekularen Alterationen in Karzinomen, ferner werden Ansatzpunkte für mögliche neuartige Therapiekonzepte ableitbar.

Die dargelegten Ergebnisse zu den einzelnen untersuchten Biomarkern beschreiben mögliche immunpathologische Zusatzuntersuchungen an Stanzbiopsien zum Diagnosezeitpunkt sowie an radikalen Prostatektomiepräparaten und zeigen für sich betrachtet eine statistische Signifikanz auf. Die untersuchten Biomarker können in Untergruppen von Patienten zu einer Verbesserung der Risikostratifizierung beitragen.

Generell bieten sich zur Evaluation von möglichen Biomarkern, wie in dieser Arbeit dargelegt, retrospektive Kohortenstudien als sinnvoller Screeningansatz an. Von Vorteil ist dabei unter anderem die Verfügbarkeit von klinischen Daten, die in Kombination mit dem entsprechenden Patientengewebe zu statistischen Auswertungen herangezogen werden können. Etablierte Kohorten sind dabei für multiple Untersuchungen nutzbar.

Zur simultanen Untersuchung einer großen Gewebeprobeanzahl bieten sich technisch insbesondere die Etablierung von TMAs an. Entscheidender Vorteil der TMAs besteht in der geringen Gewebemenge, die für die immunhistochemischen Multiplexanalysen verwendet werden. Ferner können multiple Patienten sowie Tumorregionen auf einem Objektträger abgebildet werden, wodurch sich der Verbrauch der eingesetzten Biomarker sowie Reagenzien deutlich verringert und sich generell ein höherer Durchsatz erreichen lässt.

Die Kombination aus retrospektiv erhobenen klinischen Daten und der Auswertung der immunhistochemischen Untersuchungen auf TMA-Basis erwies sich als ideale Plattform für die in dieser Arbeit dargelegten Studien.

In Anbetracht der Komplexität von Tumorentstehung und Progression sind weitere diesbezügliche Untersuchungen sinnvoll, um weitere mögliche Biomarker zu evaluieren und zusätzlich das Verständnis der Tumorprogression zu erhöhen. Ergänzend sind zukünftig auch randomisierte prospektive Studien erforderlich, um Biomarker oder Biomarkerpanel in der klinischen Routinediagnostik zu etablieren.

1.6. Referenzen

- 1) Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):38-52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31493960.
- 2) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 Sep 16;280(11):969-74. doi: 10.1001/jama.280.11.969. PMID: 9749478.
- 3) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 19.12.2020)
- 4) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD004720.
- 5) Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* (2017) 71:618–29. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003
- 6) Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1938-42. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7. Erratum in: *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2369. PMID: 15879786; PMCID: PMC2948569.
- 7) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the gleason score. *Eur Urol.* (2016) 69:428–35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046
- 8) Alberts AR, Bokhorst LP, Kweldam CF, Schoots IG, van der Kwast TH, van Leenders GJ, Roobol MJ. Biopsy undergrading in men with Gleason score 6 and fatal prostate cancer in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. *Int J Urol.* 2017 Apr;24(4):281-286. doi: 10.1111/iju.13294. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28173626.
- 9) Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, et al. Low-risk prostate cancer: identification, management, and outcomes. *Eur Urol* 2017;72:238–49.
- 10) Dall'Era MA, Klotz L. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Mar;20(1):1-6. doi: 10.1038/pcan.2016.51. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27801900; PMCID: PMC5303136.
- 11) Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JW, Culig Z, Grönberg H, Luo J, Visakorpi T, Rubin MA. The mutational landscape of prostate cancer. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):567-76. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.029. Epub 2013 May 18. PMID: 23759327; PMCID: PMC4342117.
- 12) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26742998.
- 13) Queisser A, Hagedorn SA, Braun M, Vogel W, Duensing S, Perner S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. *Mod Pathol.* (2015) 28:138–45. doi: 10.1038/modpathol.2014.77
- 14) Groner AC, Cato L, de Tribolet-Hardy J, Bernasocchi T, Janouskova H, Melchers D, Houtman R, Cato ACB, Tschopp P, Gu L, Corsinotti A, Zhong Q, Fankhauser C, Fritz C, Poyet C, Wagner U, Guo T, Aebbersold R, Garraway LA, Wild PJ, Theurillat JP, Brown M. TRIM24 Is an Oncogenic Transcriptional Activator in Prostate Cancer. *Cancer Cell.* 2016 Jun 13;29(6):846-858. doi: 10.1016/j.ccell.2016.04.012. Epub 2016 May 26. PMID: 27238081; PMCID: PMC5124371.

15) Brägelmann J, Klümper N, Offermann A, von Mässenhausen A, Böhm D, Deng M, Queisser A, Sanders C, Syring I, Merseburger AS, Vogel W, Sievers E, Vlastic I, Carlsson J, Andrén O, Brossart P, Duensing S, Svensson MA, Adler D, Kirfel J, Perner S. Pan-Cancer Analysis of the Mediator Complex Transcriptome Identifies CDK19 and CDK8 as Therapeutic Targets in Advanced Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 1;23(7):1829-1840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0094. Epub 2016 Sep 27. PMID: 276784551

16) Offermann A, Joerg V, Becker F, Roesch MC, Kang D, Lemster AL, Behrends J, Merseburger AS, Culig Z, Sailer V, Brägelmann J, Kirfel J, Perner S. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 8/Cyclin-Dependent Kinase 19 Suppresses Its Pro-Oncogenic Effects in Prostate Cancer. *Am J Pathol.* 2022 Feb 16:S0002-9440(22)00047-5. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.01.010. Epub ahead of print. PMID: 35181333.

1.7. Anhang: Original Publikationen

Aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

1.8. Danksagung

Mein besonderer Dank, gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Sven Perner für die Betreuung dieser Arbeit und für seinen besonderen Einsatz mich an das wissenschaftliche Arbeiten heranzuführen. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer, als überaus konstruktive Bereicherung in Erinnerung bleiben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe "Prostatakarzinom" und insbesondere bei Frau Dr. med. Anne Offermann für ihre besondere Hilfe, Motivation, Geduld und die exzellente Zusammenarbeit bedanken, ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend gilt der Dank Eva Dreyer und Wenzel Vogel, die diese Arbeit durch die geleistete technische Unterstützung möglich gemacht haben, sowie allen Mitarbeiter*innen des Instituts für Pathologie der Universität zu Lübeck.

1.9. Lebenslauf



Finn Matthias Becker

Tumblingerstraße 17 80337 München

30.09.1990 in Stuttgart
Deutsch

E-Mail: becker.finnmatthias@gmail.com
Mobil: 0170 – 96 56 270

Ausbildung & Universität

2013 – 2020	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
11/ 2020	Erwerb der dritten ärztlichen Prüfung
10/ 2019	Erwerb der zweiten ärztlichen Prüfung
08/ 2015	Erwerb der ersten ärztlichen Prüfung
2010 – 2013	Ausbildung zum Rettungsassistenten bei der Johanniter-Unfall-Hilfe, Stuttgart (staatl. geprüft)
2001 – 2010	Gymnasium Königin-Olga-Stift, Stuttgart

Berufserfahrung

05/2021 – heute	Assistenzarzt, Ludwig-Maximilians Universität, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik I unter Prof. Dr. Steffen Massberg
12/2020 – 04/2021	Impfarzt im Rahmen der Covid19-Pandemie, Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein
10/ 2013 – 12/ 2020	Regelmäßige nebenberufliche Tätigkeit im Rettungsdienst, Arbeiter-Samariter-Bund, Lübeck und Johanniter-Unfall-Hilfe, Stuttgart

Studienbegleitende Tätigkeiten

09/ 2016 – 02/2023	Doktorand am Institut für Pathologie, Universität zu Lübeck unter Prof. Dr. Sven Perner zum Thema: „Die Zyklus-abhängigen Kinasen 19 und 8 (CDK19/8) und weitere prognostische Biomarker im Prostatakarzinom“
10/ 2015 – 11/ 2020	Mitglied der Studentischen Arbeitsgruppe Notfallmedizin (StAN) der Universität zu Lübeck, mit regelmäßiger Organisation und Durchführung von Reanimationskursen für Studierende

2. Publikationen und Kongressbeiträge

2.1. Publikationen

Offermann A, Hohensteiner S, Kuempers C, Ribbat-Idel J, Schneider F, Becker F, Hupe MC, Duensing S, Merseburger AS, Kirfel J, Reischl M, Lubczyk V, Kuefer R, Perner S. Prognostic Value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Sep 29;4:157. doi: 10.3389/fmed.2017.00157.

Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kumpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, Joerg V, Duensing S, Lubczyk VH, Kirfel J, Sailer V, Kuefer R, Merseburger AS, Perner S, Offermann A. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol*. 2018 Dec 20;8:623. doi: 10.3389/fonc.2018.00623.

Offermann A, Roth D, Hupe MC, Hohensteiner S, Becker F, Joerg V, Carlsson J, Kuempers C, Ribbat-Idel J, Tharun L, Sailer V, Kirfel J, Svensson M, Andren O, Lubczyk V, Kuefer R, Merseburger AS, Perner S. TRIM24 as an independent prognostic biomarker for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2019 Sep;37(9):576.e1-576.e10. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.006.

Becker F, Joerg V, Hupe MC, Roth D, Krupar R, Lubczyk V, Kuefer R, Sailer V, Duensing S, Kirfel J, Merseburger AS, Brägelmann J, Perner S, Offermann A. Increased mediator complex subunit CDK19 expression associates with aggressive prostate cancer. *Int J Cancer*. 2020 Jan 15;146(2):577-588. doi: 10.1002/ijc.32551.

Offermann A, Joerg V, Hupe MC, Becker F, Müller M, Brägelmann J, Kirfel J, Merseburger AS, Sailer V, Tharun L, Perner S. CDK19 as a diagnostic marker for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 2021 Nov;117:60-67. doi: 10.1016/j.humpath.2021.07.006. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34314763.

Offermann A, Joerg V, Becker F, Roesch MC, Kang D, Lemster AL, Behrends J, Merseburger AS, Culig Z, Sailer V, Brägelmann J, Kirfel J, Perner S. Inhibition of Cyclin-Dependent Kinase 8/Cyclin-Dependent Kinase 19 Suppresses Its Pro-Oncogenic Effects in Prostate Cancer. *Am J Pathol*. 2022 Feb 16:S0002-9440(22)00047-5. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.01.010. Epub ahead of print. PMID: 35181333.

2.2. Kongressbeiträge

Annual Meeting der United States and Canadian Academy of Pathology,
National Harbor, MD, USA Posterpräsentation zum Thema:

„Characterization of the Mediator Complex Subunit CDK8 and CDK19
during Prostate Cancer Progression“

Becker F, Joerg V, Hupe MCH, Roth D, Sailer V, Kirfel J, Vogel W,
Merseburger AS, Brägelmann J, Perner S, Offermann A

Jahrestagung Deutsche Pathologische Gesellschaft, Berlin Vortrag zum
Thema: „The Mediator complex subunit CDK19 promotes prostate cancer
metastasis“

Becker F, Offermann A, Roth D, Hupe MC, Vogel W, Merseburger AS,
Brägelmann J, Kirfel J, Perner S